



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ofev (nintedanib)
we wskazaniu:
włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej
(ICD-10: J84.1)

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.117.2020

Data ukończenia: 07.10.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane **zakreślone kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane **zakreślone kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Boehringer Ingelheim International GmbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Boehringer Ingelheim International GmbH o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Boehringer Ingelheim International GmbH.

Dane **zakreślone kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy)

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EDF	European Dermatology Forum
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. U.S. Food and Drug Administration)
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
G.G.N.	górną granicę normy
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
ILD	śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease)
IPF	idiopatyczne włóknienie płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIN	nintedanib
OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
PLC	Placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Dermatologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RSS	Instrument podziału ryzyka (anf. risk-sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SGRQ	ang. St. George's Respiratory Questionnaire
SSc	twardzina układowa (ang. systemic sclerosis)
SSc-ILD	śródmiąższowa choroba płuc związana z twardziną układową (ang. systemic sclerosis-associated interstitial lung disease)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	11
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji.....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
8. Piśmiennictwo.....	28
9. Załączniki	29
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.09.2020 r., znak PLD.4530.2149.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 11.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsulek, we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Pacjentka z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej rozpoznanej w 2013 r., aktualnie w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu (...) oraz prednizonem (...). Podaje utrzymującą się duszność wysiłkową. Wydolna oddechowo w spoczynku podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. (...) obraz radiologiczny przemawia za toczącym się aktywnym procesem włóknienia płuc. (...) wysokie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego (...). W badaniach czynnościowych płuc z dnia 21.05.2020 - utrzymujące się obniżone wartości parametrów wentylacyjnych płuc (...). Ponadto w obrazie klinicznym utrzymując się cechy zajęcia skóry, objaw Raynauda, poszerzenie przełyku z objawami refluksu żołądkowo przełykowego. Do chwili obecnej bez cech zajęcia nerek.

Przebieg leczenia:

Rozpoznanie twardziny w 2013 r. - stale stosowane glikokortykosteroidy systemowe w dawce dostosowanej do stopnia aktywności choroby, w ostatnich latach prednizon 5 mg/dobę.

W leczeniu immunosupresyjnym:

- cyklofosfamid (2013-2014 oraz 2019) – (...) osiągnięto dawkę życiową
- mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [04.2014-05.2016];
- tocilizumab [10.2016-08.2018] - w ramach programu lekowego, leczenie zakończono wraz z zakończeniem czasu trwania programu, lek niedostępny do stosowania poza programami lekowymi.
- mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [08.2019 do chwili obecnej] brak remisji radiologicznej, utrzymujące się zaburzenia restrykcyjne w badaniach czynnościowych płuc, ponowne włączenie leczenia potwierdziło niemożność uzyskania kontroli procesu włóknienia płuc”.

W roku 2015 i 2017 w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc w ramach programu lekowego (AOTMiT BIP 107/2015 oraz AOTMiT BIP 104/2017). W przypadku oceny z 2015 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali jego finansowanie za niezasadne (SRP 146/2015, SRP 147/2015, RPA 91/2015), natomiast w przypadku oceny z 2017 roku, stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne (SRP 122/2017, SRP 213/2017), a Rekomendacja Prezesa pozytywna (RPA 69/2017).

Aktualnie, lek Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). W zleceniu brak jest informacji na temat kryteriów, które wykluczają pacjenta z tego programu lekowego, nie mniej jednak wydaje się, że program ten dotyczy innej jednostki chorobowej (idiopatyczne włóknienie płuc vs wnioskowane: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej).

Problem zdrowotny

J84.1 Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem

Twardzina układowa

Twardzina układowa (ang. systemic sclerosis) jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym, postępującym przebiegu. Procesem chorobowym zajęta jest skóra, tkanka podskórna, mięśnie, układ kostno-stawowy oraz narządy wewnętrzne. W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, obecność procesu zapalnego, zaburzenia immunologiczne oraz nadmierna synteza kolagenu przyczyniająca się do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych.

Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease), określane również mianem rozsianych zmian naciekowych, to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest objęcie procesem chorobowym przede wszystkim miąższu płucnego. Poszczególne jednostki chorobowe mogą się istotnie różnić etiologią, obrazem klinicznym, radiologicznym, histopatologicznym oraz przebiegiem. Charakterystyczną cechą tych chorób jest naciekanie tkanki śródmiąższowej płuc materiałem komórkowym i bezkomórkowym. Z anatomicznego punktu widzenia zmiany chorobowe mogą dotyczyć nie tylko tkanki śródmiąższowej, ale również przestrzeni pęcherzykowej, naczyń krwionośnych oraz końcowej części dróg oddechowych.

Choroba śródmiąższowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii dr. hab. n. med. Bogdana Batko „(...) choroba śródmiąższowa płuc stanowi główną przyczynę zgonów chorych na twardzinę układową (...)”.

Zgodnie z informacjami zidentyfikowanymi w wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku (PTD) twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono:

- badanie SENCIS – randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione porównujące stosowanie nintedanib z placebo wśród pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej. Jest to badanie, na podstawie którego zarejestrowano oceniane wskazanie.

Skuteczność kliniczna

Zmiany w natężonej pojemności życiowej

Skorygowany roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej wskazał, że spadek był niższy w grupie NIN niż w grupie PLC (-52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok; różnica wyniosła 41,0 ml [95%CI: 2,9; 79,0], p=0,04).

Krzywe zmiany w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowych porównywanych grup zaczęły się rozchodzić w 12 tygodniu i ta tendencja utrzymywała się dalej.

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowej w 52 tygodniu obserwacji: -54,6 ml w grupie NIN oraz -101,0 ml w grupie PLC (różnica wyniosła 46,4 ml; [95%CI: 8,1; 84,7]).

Skorygowany średni roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej jako odsetek przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł -1,4% w grupie NIN oraz -2,6% w grupie PLC (różnica wyniosła 1,2% [95%CI: 0,1; 2,2]).

Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 10% przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 7,0% w grupie NIN oraz 8,3% w grupie PLC (OR=0,82 [95%CI: 0,44; 1,52]).

Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej o więcej niż 10% w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 16,7% w grupie NIN oraz 18,1% w grupie PLC (OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,41]).

Zmiana od wartości wyjściowej w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana po upływie 52 tygodni obserwacji

Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej skali oceny zmian skórnych wg Rodnana w 52 tygodniu obserwacji wyniosła -2,17 w grupie NIN oraz -1,96 w grupie PLC (różnica wyniosła -0,21 [95%CI: -0,94; 0,53]).

Zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ po upływie 52 tygodni obserwacji Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w ogólnym wyniku kwestionariusza SGRQ w 52 tygodniu obserwacji wyniosła 0,81 w grupie NIN oraz -0,88 w grupie PLC (różnica wyniosła 1,69 [95%CI: -0,73; 4,12]).

Skuteczność praktyczna

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo

Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym i jakimkolwiek poważnym zdarzeniem niepożądanym był podobny w obu porównywanych grupach, NIN vs PLC. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (75,7% w gr. NIN vs 31,6% w gr. PLC). Spośród pacjentów z biegunką w grupie osób przyjmujących NIN, u 49,5% jej intensywność została sklasyfikowana jako łagodna (w najgorszym momencie), a u 45,0% jej intensywność została sklasyfikowana jako umiarkowana (w najgorszym momencie).

Spadek masy ciała jako zdarzenie niepożądane był raportowany u 11,8% pacjentów w grupie NIN oraz u 4,5% pacjentów w grupie PLC. W 52 tygodniu obserwacji, średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -3,22 (SD=4,54) kg w grupie NIN oraz -0,25 (SD=4,05) kg w grupie PLC.

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z wątrobą, podwyższeniem enzymów wątrobowych i bilirubiny był większy w grupie NIN niż w grupie PLC. Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej, lub obu, co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy, został zaobserwowany u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC. U żadnego z pacjentów nie odnotowano spełnienia kryteriów prawa Hy'a (poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej w surowicy krwi co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny co najmniej 2-krotnie powyżej górnej granicy normy bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny).

Spośród pacjentów przyjmujących NIN, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu biegunki w ciągu 52 tygodni trwania badania, u około połowy z nich (51,8%) zdarzenie to wystąpiło \leq 30 dni od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku w większość z nich (70,2%) doświadczyło 1 lub 2 epizodów biegunki w ciągu 52 tygodni.

Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem zostały odnotowane u 11,1% pacjentów w grupie NIN oraz u 8,3% pacjentów w grupie PLC. Najczęstszymi z nich były: krwawienie z nosa (2,8% w grupie NIN oraz 3,8% w grupie PLC) oraz stłuczenia (2,4% w grupie NIN oraz 1,0% w grupie PLC). Poważne krwawienia wystąpiły u 1,4% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC.

Nadciśnienie tętnicze było raportowane u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 1,7% pacjentów w grupie PLC.

Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały z podobnie niską częstością w obydwu porównywanych grupach.

Wyjściowo, 23 pacjentów z grupy NIN oraz 29 pacjentów z grupy PLC miało nadciśnienie tętnicze. Spośród tych pacjentów, 2 osoby (po jednej w każdej z grup) doświadczyły zdarzenia związanego z nadciśnieniem płucnym podczas trwa (wskazujące na jego pogorszenie się). Wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących NIN nie odnotowano niewydolności serca lub krwotoku płucnego. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem płucnym (34,8% w grupie NIN oraz 34,5% w grupie PLC), niż u pacjentów bez nadciśnienia płucnego (23,0% w grupie NIN oraz 20,1% w grupie PLC). W grupie NIN odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym były podobne pomiędzy grupą pacjentów z oraz bez nadciśnienia płucnego.

Zgony

Podczas całego okresu trwania badania zmarło 10 pacjentów w grupie NIN (3,5%) oraz 9 pacjentów w grupie PLC (3,1%) (HR=1,16 [95%CI: 0,47; 2,84], p=NS).

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku, a odnalezione wytyczne pochodzą z lat 2016-2019 – nie odnoszą się one do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: cyklofosfamid (z ewentualnym dalszym leczeniem azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu), mykofenolan mofetylu, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, rytuksymab oraz rytuksymab z cyklofosfamidem.

Cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu były już u pacjentki stosowane, więc nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest możliwy do rozważenia w przypadku niepowodzenia terapii cyklofosfamidem u osób niereagujących na leczenie mykofenolanem mofetylu w przypadku śródmiąższowej choroby płuc o ciężkim, postępującym przebiegu – u pacjentki leczenie przebiegało w inny sposób, tzn. w pierwszej kolejności zastosowano cyklofosfamid (ponadto rytuksymab nie posiada rejestracji z ocenianym wskazaniem).

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii dr hab. n. med. Bogdan Batko wskazał m.in., że: „Biorąc pod uwagę, że choroba śródmiąższowa płuc stanowi główną przyczynę zgonów chorych na twardzinę układową niezwykle istotne jest jak najszybsze włączenie leczenia o udowodnionej skuteczności w zahamowaniu lub spowolnieniu postępu zmian śródmiąższowych w tkance płucnej. Pacjentka, dla której wnioskowana jest terapia nintedanibem, w ramach ratunkowego dostępu, pomimo standardowego leczenia ma aktywną postać choroby śródmiąższowej płuc o typie UIP w przebiegu twardziny układowej uogólnionej. U pacjentki stwierdza się obecność przeciwciał anti- Scl-70, które wiążą się z większym ryzykiem progresji ILD-SSc. W dotychczasowej terapii zastosowano, rekomendowane do indukcji remisji ILD-SSc, leki immunosupresyjne: cyklofosfamid (łącznie dawka 9 g) oraz mykofenolan mofetylu 3 g/dobę, nie uzyskując poprawy klinicznej. W badaniach kontrolnych HRCT płuc utrzymują się cechy aktywnej choroby śródmiąższowej. Terapię prowadzono w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Ponadto u chorej z uwagi na niepowodzenie konwencjonalnej terapii podjęto próbę leczenia tocilizumabem w ramach programu klinicznego. W mojej opinii wykorzystano u pacjentki wszystkie dostępne opcje terapeutyczne o potwierdzonej skuteczności w leczeniu ILD związanej z SSc, w związku z tym uznaję wniosek o zastosowanie nintedanibu za w pełni zasadny”. W zleceniu MZ wskazano również, że wniosek poparła prof. dr hab. Lucyna Mastalerz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg leczenia pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Zidentyfikowano lek o nazwie handlowej Vargatef, którego substancją czynną jest nintedanib (ten sam podmiot odpowiedzialny, jak dla leku Ofev). Lek Vargatef jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca oraz refundowany ze środków publicznych w ramach programu B.6. Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu MZ z dnia 24.08.2020 r. jest taka sama jak leku Ofev.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób. Choroba śródmiąższowa płuc występuje u około 80% chorych na twardzinę układową, a terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc. Daje to około 2000-2400 osób z twardziną układową, u których wymagane jest rozpoczęcie terapii w związku z chorobą śródmiąższową płuc. Nie odnaleziono natomiast informacji na temat odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii w sekwencji zastosowanej u pacjenta z wniosku, w związku z tym nie można oszacować populacji, a co za tym idzie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.09.2020 r., znak PLD.4530.2149.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 11.09.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek, we wskazaniu: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

„Pacjentka z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej rozpoznanej w 2013 r., aktualnie w trakcie leczenia mykofenolanem mofetylu w dawce 3 g/dobę - leczenie rozpoczęte w 06.2013 r. - oraz prednizonem w dawce 5 mg/dobę. Podaje utrzymującą się duszność wysiłkową. Wydolna oddechowo w spoczynku podczas oddychania powietrzem atmosferycznym. W badaniu TK KLP (HRCT) z dnia 08.05.2020 r. obustronnie w dolnych partiach płuc i w płacie środkowym płuca prawego rozlane obszary plastra miodu, dominuje obraz mlecznej szyby oraz rozsiane cylindryczne rozstrzenia oskrzeli w segmentach postawnych płatów dolnych i płacie środkowym prawym, podopłucnowe zwłóknienia w płatach górnych oraz obraz pęcherzy rozedmowych w segm. 3 prawym. Obraz płuc porównywalny z badaniem z dnia 07.03.2019 r. – bez remisji obszarów mlecznej szyby pomimo stosowanego leczenia, obraz radiologiczny przemawia za toczącym się aktywnym procesem włóknienia płuc. W echo serca 29.05 2020 r. lewa komora serca niepowiększona, zachowana kurczliwość globalna, wielkość pozostałych jam serca w normie, aorta wstępująca nieposzerzona bez cech rozwarstwienia, prawa komora niepowiększona, o zachowanej kurczliwości wolnej ściany, zastawki bez istotnych zmian morfologicznych, wysokie prawdopodobieństwo nadciśnienia płucnego RVSP - 45 mmHg, ACT - 90 ms W badaniach czynnościowych płuc z dnia 21.05.2020 - utrzymujące się obniżone wartości parametrów wentylacyjnych płuc. - TLC 70,70 % w.n. tj. 1,97 percentyl - restrykcja w stopniu łagodnym/umiarkowanym - FEV1 70,82% w.n. tj. 2,5 percentyl - FVC 68,70 % w.n. tj. 2,14 percentyl - TLCO 74,30% w.n. tj. 7,19 percentyl - test 6 minutowego marszu - 480 mg, spadek saturacji do 85%. Ponadto w obrazie klinicznym utrzymując się cechy zajęcia skóry, objaw Raynauda, poszerzenie przełyku z objawami refluksu żołądkowo przełykowego. Do chwili obecnej bez cech zajęcia nerek.

Przebieg leczenia:

Rozpoznanie twardziny w 2013 r. - stale stosowane glikokortykosteroidy systemowe w dawce dostosowanej do stopnia aktywności choroby, w ostatnich latach prednizon 5 mg/dobę.

W leczeniu immunosupresyjnym:

- cyklofosfamid (2013-2014 oraz 2019) - łączna dawka 8980 mg, osiągnięto dawkę życiową
- mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [04.2014-05.2016];
- tocilizumab [10.2016-08.2018] - w ramach programu lekowego, leczenie zakończono wraz z zakończeniem czasu trwania programu, lek niedostępny do stosowania poza programami lekowymi.
- mykofenolan mofetylu w dawce do 3 g/dobę [08.2019 do chwili obecnej] brak remisji radiologicznej, utrzymujące się zaburzenia restrykcyjne w badaniach czynnościowych płuc, ponowne włączenie leczenia potwierdziło niemożność uzyskania kontroli procesu włóknienia płuc”.

W roku 2015 i 2017 w Agencji oceniano niniejszy produkt leczniczego we wskazaniu idiopatyczne włóknienie płuc w ramach programu lekowego (AOTMiT BIP 107/2015 oraz AOTMiT BIP 104/2017). W przypadku oceny z 2015 roku zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali jego finansowanie za niezasadne (SRP 146/2015, SRP 147/2015, RPA 91/2015), natomiast w przypadku oceny z 2017 roku, stanowisko Rady Przejrzystości było negatywne (SRP 122/2017, SRP 213/2017), a Rekomendacja Prezesa pozytywna (RPA 69/2017).

Aktualnie, lek Ofev jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.87. Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1). W zleceniu brak jest informacji na temat kryteriów, które wykluczają pacjenta z tego programu lekowego, nie mniej jednak wydaje się, że program ten dotyczy innej jednostki chorobowej (idiopatyczne włóknienie płuc vs wnioskowane: włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej).

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

J84.1 Inne choroby tkanki śródmiąższowej płuc ze zwłóknieniem

Twardzina układowa

Twardzina układowa (ang. systemic sclerosis) jest chorobą mediowaną immunologicznie o przewlekłym, postępującym przebiegu. Procesem chorobowym zajęta jest skóra, tkanka podskórna, mięśnie, układ kostnowstawowy oraz narządy wewnętrzne. W rozwoju choroby ważną rolę odgrywają zaburzenia morfologii i funkcji drobnych naczyń krwionośnych, obecność procesu zapalnego, zaburzenia immunologiczne oraz nadmierna synteza kolagenu przyczyniająca się do włóknienia skóry i narządów wewnętrznych.

Śródmiąższowa choroba płuc

Śródmiąższowa choroba płuc (ang. interstitial lung disease), określane również mianem rozszanych zmian naciekowych, to heterogenna grupa chorób, których wspólną cechą jest objęcie procesem chorobowym przede wszystkim miąższu płucnego. Poszczególne jednostki chorobowe mogą się istotnie różnić etiologią, obrazem klinicznym, radiologicznym, histopatologicznym oraz przebiegiem. Charakterystyczną cechą tych chorób jest naciekanie tkanki śródmiąższowej płuc materiałem komórkowym i bezkomórkowym. Z anatomicznego punktu widzenia zmiany chorobowe mogą dotyczyć nie tylko tkanki śródmiąższowej, ale również przestrzeni pęcherzykowej, naczyń krwionośnych oraz końcowej części dróg oddechowych.

Źródło: PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065.rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-ploc> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

Epidemiologia

W Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób, natomiast w ciągu roku występuje 4–12 nowych zachorowań na milion mieszkańców. Twardzina układowa 3–4 razy częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn. Zazwyczaj występuje pomiędzy 30. a 50. rokiem życia, jednak może rozpocząć się również u dzieci lub osób starszych.

Choroba śródmiąższowa płuc występuje u ok. 80% chorych na twardzinę układową. U wielu z nich może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Źródło: PTD, <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333,twardzina-ukladowa> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

Rokowanie

Twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Złożony i zróżnicowany obraz kliniczny twardziny układowej wymaga indywidualnego podejścia do pacjenta i współpracy wielospecjalistycznej zarówno na etapie diagnozowania, jak i leczenia. Niezmiernie ważne są wczesne rozpoznanie, ocena zajęcia procesem chorobowym narządów wewnętrznych, identyfikacja chorych z ryzykiem wystąpienia powikłań narządowych, ocena dynamiki i aktywności choroby oraz wdrożenie optymalnej terapii.

Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

Najistotniejszym następstwem śródmiąższowej choroby płuc są zaburzenia wymiany gazowej. Progresja zmian śródmiąższowych może zatem prowadzić do pogłębiającej się niewydolności oddechowej, a w konsekwencji do zgonu.

Wykazano, że rozległość zmian skórnych koreluje z ryzykiem wystąpienia zmian w narządach wewnętrznych i związanych z nimi ogólnym rokowaniem. Szybko postępujące zmiany skórne szerzące się na proksymalne odcinki kończyn oraz tułów, charakterystyczne dla postaci uogólnionej twardziny układowej, są zwykle zwiastunem wystąpienia powikłań ze strony płuc, serca i nerek. Wykazano, że postępujące, rozległe zmiany skórne korelują z gorszym rokowaniem, natomiast poprawa w zakresie zmian skórnych ma korzystne znaczenie. Szybki postęp oraz znaczne zaawansowanie zmian skórnych uważane są również za wyraz aktywności procesu

chorobowego. W związku z powyższym ocena zmian skórnych jest podstawowym elementem oceny pacjenta z twardziną układową, istotnym zarówno z punktu widzenia praktyki klinicznej, jak i badań naukowych.

Źródło: Kowal-Bielecka 2005, PTD, <https://podyplomie.pl/medycyna/27065,rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc> (data dostępu: 28.09.2020 r.)

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie reumatologii dr. hab. n. med. Bogdana Batko „(...) choroba śródmiąższowa płuc stanowi główną przyczynę zgonów chorych na twardzinę układową (...)”.

Zgodnie z informacjami zidentyfikowanymi w wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku (PTD) twardzina układowa jest chorobą o przewlekłym, postępującym przebiegu, która prowadzi do niewydolności wielonarządowej, niepełnosprawności i przyczynia się do znacznego obniżenia jakości życia. Choroba śródmiąższowa płuc w przebiegu twardziny układowej u wielu pacjentów może przebiegać łagodnie lub stabilnie i nie wymaga intensywnego leczenia. Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc, zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Ofev]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Ofev (nintedanib), kapsułki miękkie, 150 mg, 60 kapsułek
Wnioskowane wskazanie	Włóknienie płuc w przebiegu twardziny układowej (ICD-10: J84.1)
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).</p> <p>Produkt leczniczy Ofev jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) o fenotypie postępującym.</p> <p><u>Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD).</u></p> <p>Komentarz analityków Agencji: wnioskowane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym.</p>
Wnioskowane dawkowanie	2 razy dziennie 1 kapsułka co 12 godzin
Droga podania	doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania nintedanibu we włóknieniu płuc w przebiegu twardziny układowej wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 21.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Osoby z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	nintedanib	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	Badania z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono:

- badanie SENSIS – randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zaślepione porównujące stosowanie nintedanibu z placebo wśród pacjentów z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej. Jest to badanie, na podstawie którego zarejestrowano oceniane wskazanie.

Tabela 3. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>SENSCIS (Distler 2019, Seibold 2020)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Boehringer Ingelheim</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie kliniczne III fazy, • randomizowane, • podwójnie zaślepienie, • wieloośrodkowe, • okres obserwacji: 52 tygodnie, • interwencja: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nintedanib (NIN): 150 mg (podawany doustnie dwa razy dziennie), ✓ placebo (PLC), • hipoteza: superiority. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • osoby w wieku 18 lat i więcej, • twardzina układowa, • wystąpienie pierwszego objawu nie-Reynaud co najmniej 7 lat przed włączeniem do badania. <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A – nintedanib, N=288 os. Grupa B – placebo, N=288 os.</p> <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u> Do badania mogli być włączeni pacjenci, którzy otrzymywali prednizon w dawce do 10 mg na dobę lub mykofenolan mofetylu lub metotreksat w stabilnej dawce przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją (lub obie te terapie). Wyjściowo, 139 pacjentów w grupie NIN (48,3%) oraz 140 pacjentów w grupie PLC (48,3%) przyjmowało mykofenolan, a 23 pacjentów w grupie NIN (8,0%) oraz 15 pacjentów w grupie PLC (5,2%) przyjmowało metotreksat. Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali m.in.: <ul style="list-style-type: none"> • prednizon w dawce >10 mg/dzień w okresie ≤2 tygodnie przed randomizacją, • azatioprynę, hydrochlorochinę, kolchicynę, D-penicylaminę lub sulfalazynę ≤8 tygodni przed randomizacją, • cyklofosfamid, rytuksymab, tocilizumab, abatacept, leflunamid, takrolimus, tofacitynib i cyklosporynę A lub para-aminobenzoanem potasu ≤6 tygodni przed randomizacją. Wykluczano pacjentów na nieustabilizowanej terapii mykofenolanem mofetylu lub metotreksatem. Wykluczano pacjentów po przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych lub u osób, u których zabieg ten jest planowany w przeciągu roku czasu.</p>

Ograniczenia analizy:

- w badaniu SENSCIS możliwe było włączenie pacjentów wcześniej leczonych m.in. cyklofosfamidem, mykofenolanem mofetylu, prednizonem czy też tocilizumabem (leki stosowane uprzednio /aktualnie u pacjentki, której dotyczy wnioszek), nie mniej jednak nie podano jaki to był odsetek chorych. Podano jedynie informację, że w momencie włączenia do badania 48,3% pacjentów w każdej z grup przyjmowało mykofenolan mofetylu.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

W badaniu SCENSIS nie odniesiono się do punktów końcowych istotnych dla pacjenta, tj. wpływ na długość życia, wpływ na jakość życia.

Zmiany w natężonej pojemności życiowej

Natężona pojemność życiowa płuc to pojemność mierzona podczas badania spirometrycznego w czasie gwałtownego wydechu poprzedzonego maksymalnym wdechem (*Jasik 2007*). Spadek procentowej wartości przewidywanej natężonej pojemności życiowej o $\geq 10\%$ (zmiana bezwzględna) jest uznany za punkt istotny klinicznie i wartościowy pod względem przewidywania ryzyka zgonu. Jak sugeruje FDA, zmniejszenie natężonej pojemności życiowej o $\geq 10\%$ ma znaczenie kliniczne (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279755/> (data dostępu: 07.10.2020 r.)).

Skorygowany roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej wskazał, że spadek był niższy w grupie NIN niż w grupie PLC (-52,4 ml/rok vs -93,3 ml/rok; różnica wyniosła 41,0 ml [95%CI: 2,9; 79,0], $p=0,04$).

Krzywe zmiany w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowych porównywanych grup zaczęły się rozchodzić w 12 tygodniu i ta tendencja utrzymywała się dalej.

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowej w 52 tygodniu obserwacji: -54,6 ml w grupie NIN oraz -101,0 ml w grupie PLC (różnica wyniosła 46,4 ml; [95%CI: 8,1; 84,7]).

Skorygowany średni roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej jako odsetek przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł -1,4% w grupie NIN oraz -2,6% w grupie PLC (różnica wyniosła 1,2% [95%CI: 0,1; 2,2]).

Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 5% przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 20,6% w grupie NIN oraz 28,5% w grupie PLC (OR=0,65 [95%CI: 0,44; 0,96]).

Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 10% przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 7,0% w grupie NIN oraz 8,3% w grupie PLC (OR=0,82 [95%CI: 0,44; 1,52]).

Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej o więcej niż 5% w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 33,1% w grupie NIN oraz 43,4% w grupie PLC (OR=0,65 [95%CI: 0,46; 0,91]).

Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej o więcej niż 10% w 52 tygodniu obserwacji wyniósł 16,7% w grupie NIN oraz 18,1% w grupie PLC (OR=0,91 [95%CI: 0,59; 1,41]).

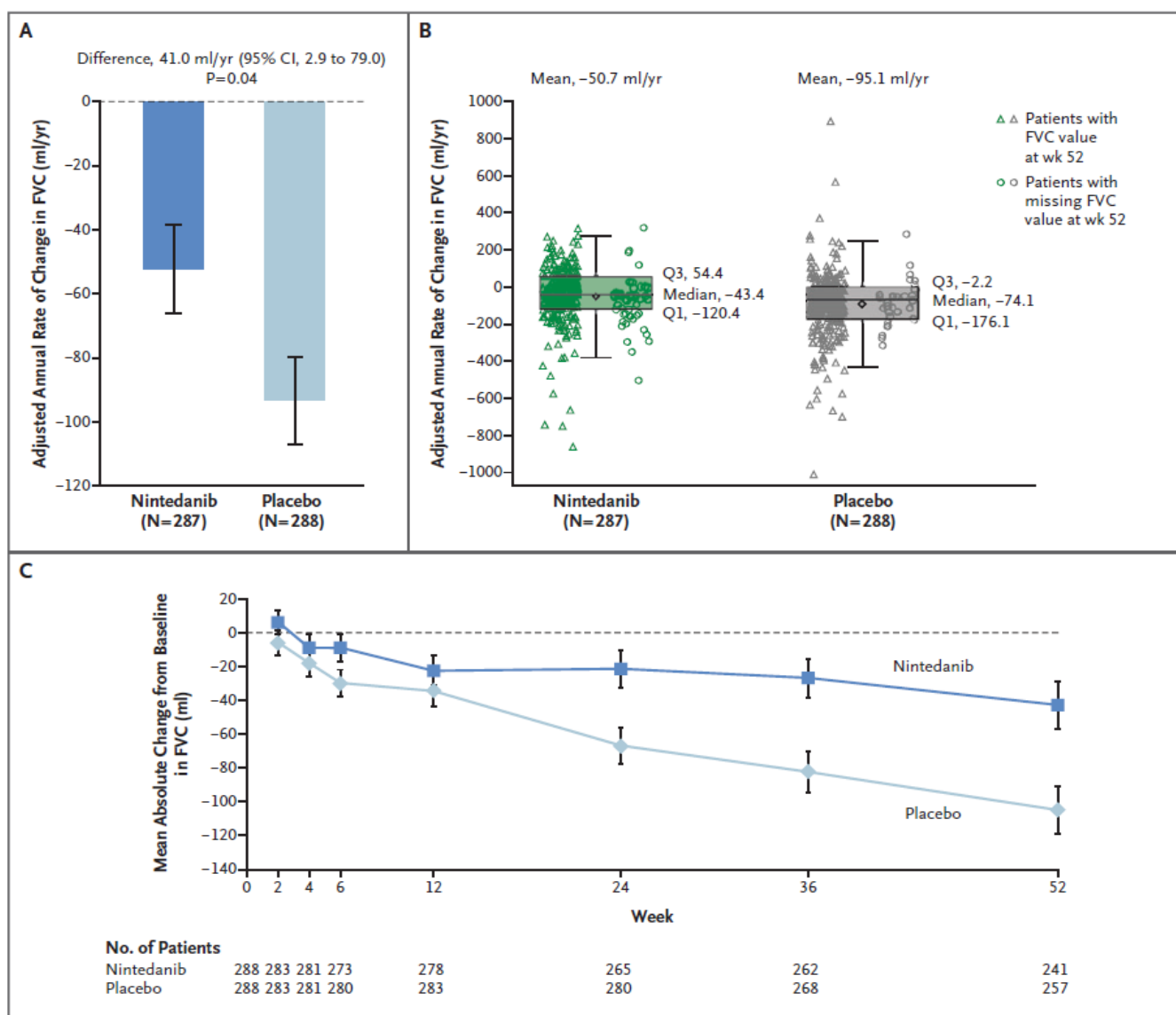
Roczny wskaźnik zmiany w natężonej pojemności życiowej wśród pacjentów otrzymujących mykofenolan na początku badania wyniósł -40,2 ml/rok w grupie NIN oraz -66,5 ml/rok w grupie PLC, podczas gdy wśród pacjentów, którzy nie otrzymywali mykofenolanu na początku badania wyniósł on odpowiednio -63,9 ml/rok oraz -119,3 ml/rok.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli 4 oraz na rycinie 1.

Tabela 4. Roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej

Punkt końcowy	NIN	PLC	Różnica [95%CI]; p-wartość
Skorygowany roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej [ml]	-52,4±13,8	-93,3±13,5	41,0 [2,9; 79,0]; $p=0,04$
Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowej w 52 tygodniu obserwacji [ml]	-54,6±13,9	-101,0±13,6	46,4 [8,1; 84,7]; b.d.
Skorygowany średni roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej jako odsetek przewidywanej wartości w 52 tygodniu obserwacji [% przewidywanej wartości]	1,4±0,4	-2,6±0,4	1,2 [0,1; 2,2]; b.d.
Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości wyjściowej większym niż	59/287 (20,6)	82/288 (28,5)	OR=0,65 [0,44; 0,96]; b.d.

Punkt końcowy	NIN	PLC	Różnica [95%CI]; p-wartość
5% przewidywanej wartości w 52 tygodniu, n/N [%]			
Odsetek pacjentów z bezwzględnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej w stosunku do wartości wyjściowej większym niż 10% przewidywanej wartości w 52 tygodniu, n/N [%]	20/287 (7,0)	24/288 (8,3)	OR=0,82 [0,44; 1,52]; b.d.
Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej o więcej niż 5% w 52 tygodniu obserwacji, n/N [%]	95/287 (33,1)	125/288 (43,4)	OR=0,65 [0,46; 0,91]; b.d.
Odsetek pacjentów z względnym spadkiem wartości natężonej pojemności życiowej o więcej niż 10% w 52 tygodniu obserwacji, n/N [%]	48/287 (16,7)	52/288 (18,1)	OR=0,91 [0,59; 1,41]; b.d.



Rycina 1. A, B – skorygowany roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej; C – bezwzględna średnia zmiana w natężonej pojemności życiowej względem wartości wyjściowych

Zmiana od wartości wyjściowej w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana po upływie 52 tygodni obserwacji

Ocena zmian skórnych na podstawie zmodyfikowanej skali oceny zmian skórnych wg Rodnana polega na ocenie za pomocą badania palpacyjnego 17 obszarów ciała: twarzy, palców obu rąk, obu dłoni, przedramion, ramion, przedniej powierzchni klatki piersiowej, brzucha, obu stóp, podudzi i ud. W obrębie każdego z wymienionych obszarów oceniana jest grubość skóry wg 4-stopniowej skali: stopień 0. – prawidłowa grubość skóry, stopień 1. – niewielkie zgrubienie skóry, stopień 2. – skóra wyraźnie pogrubiała, stopień 3. – skóra bardzo pogrubiała. Suma wszystkich pomiarów jest ostatecznym wynikiem i może wahać się od 0 (brak zmian) do maksymalnie 51 (skóra bardzo pogrubiała we wszystkich 17 obszarach) (Kowal-Bielecka 2005). Minimalna istotna klinicznie zmiana u pacjentów ze śródmiąższowym włóknieniem płuc związanym z twardziną układową nie została określona, sugeruje się, że jest to wartość 3-4 punktów.

Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w zmodyfikowanej skali oceny zmian skórnych wg Rodnana w 52 tygodniu obserwacji wyniosła -2,17 w grupie NIN oraz -1,96 w grupie PLC (różnica wyniosła -0,21 [95%CI: -0,94; 0,53]).

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zmiana bezwzględna od wartości wyjściowej na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana

Punkt końcowy	NIN	PLC	Różnica [95%CI] ; p-wartość
Zmiana bezwzględna od wartości wyjściowej na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana w 52 tyg. obserwacji	-2,17±0,27	-1,96±0,26	-0,21 [-0,94; 0,53]; p=0,58

Zmiana od wartości wyjściowej w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ po upływie 52 tygodni obserwacji

Kwestionariusz SGRQ (ang. St. George's Respiratory Questionnaire) to kwestionariusz analizujący wpływ chorób układu oddechowego na codzienną aktywność chorego. Przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez pacjenta. Kwestionariusz składa się z trzech części. Pierwsza poddaje analizie dolegliwości, takie jak: odkaszczanie wydzieliny, częstość występowania napadów kaszlu, występowanie i czas trwania świszczącego oddechu oraz napadów duszności, itp. Druga część kwestionariusza dotyczy aktywności fizycznej, a w szczególności jej ograniczenia wynikające z obecności choroby. Ostatnia zaś część kwestionariusza analizuje wpływ choroby na codzienne funkcjonowanie pacjenta w społeczeństwie (aktywność społeczna i zawodowa, objawy uboczne, zapotrzebowanie na leki). Narzędzie nie dotyczy objawów depresji czy lęku chorego, lecz wpływu choroby na psychologiczne i społeczne jego funkcjonowanie (Klak 2012). Kwestionariusz zawiera 50 pozycji. Możliwy do uzyskania wynik całkowity waha się od 0 do 100. Wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia związaną ze zdrowiem. Minimalna istotna klinicznie zmiana u pacjentów ze śródmiąższowym włóknieniem płuc związanym z twardziną układową nie została określona, ale zmiana rzędu 4 punktów lub więcej może świadczyć o znaczącej zmianie u pacjentów z idiopatycznym włóknieniem płuc.

Skorygowana średnia bezwzględna zmiany wyniku względem wartości wyjściowej w ogólnym wyniku kwestionariusza SGRQ w 52 tygodniu obserwacji wyniosła 0,81 w grupie NIN oraz -0,88 w grupie PLC (różnica wyniosła 1,69 [95%CI: -0,73; 4,12]).

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 6. Zmiana bezwzględna od wartości wyjściowej w ogólnym wyniku kwestionariusza SGRQ

Punkt końcowy	NIN	PLC	Różnica [95%CI]
Zmiana bezwzględna od wartości wyjściowej w ogólnym wyniku kwestionariusza SGRQ w 52 tyg. obserwacji	0,81±0,88	-0,88±0,87	1,69 [-0,73; 4,12]

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

Nie zidentyfikowano badań dotyczących skuteczności praktycznej.

BEZPIECZEŃSTWO

Odsetek pacjentów z jakimkolwiek zdarzeniem niepożądanym i jakimkolwiek poważnym zdarzeniem niepożądanym był podobny w obu porównywanych grupach, NIN vs PLC. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym była biegunka (75,7% w gr. NIN vs 31,6% w gr. PLC). Spośród pacjentów z biegunką w grupie osób przyjmujących NIN, u 49,5% jej intensywność została sklasyfikowana jako łagodna (w najgorszym momencie), a u 45,0% jej intensywność została sklasyfikowana jako umiarkowana (w najgorszym momencie).

Spadek masy ciała jako zdarzenie niepożądane był raportowany u 11,8% pacjentów w grupie NIN oraz u 4,5% pacjentów w grupie PLC. W 52 tygodniu obserwacji, średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej wyniosła -3,22 (SD=4,54) kg w grupie NIN oraz -0,25 (SD=4,05) kg w grupie PLC.

Odsetek pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z wątrobą, podwyższeniem enzymów wątrobowych i bilirubiny był większy w grupie NIN niż w grupie PLC. Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej, lub obu, co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy, został zaobserwowany u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC. U żadnego z pacjentów nie odnotowano spełnienia kryteriów prawa Hy'a (poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginowej w surowicy krwi co najmniej 3-krotny powyżej górnej granicy normy oraz poziom bilirubiny co najmniej 2-krotnie powyżej górnej granicy normy bez możliwości do zidentyfikowania przyczyny).

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane

Punkt końcowy		NIN (N=288)	PLC (N=288)
		Liczba pacjentów (%)	
Jakiekolwiek zdarzenie niepożądane		283 (98,3)	276 (95,8)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane*	Biegunka	218 (75,7)	91 (31,6)
	Nudności	91 (31,6)	39 (13,5)
	Owrzodzenie skóry	53 (18,4)	50 (17,4)
	Wymioty	71 (24,7)	30 (10,4)
	Kaszel	34 (11,8)	52 (18,1)
	Zapalenie nosogardzieli	36 (12,5)	49 (17,0)
	Zapalenie górnych dróg oddechowych	33 (11,5)	35 (12,2)
	Ból brzucha	33 (11,5)	21 (7,3)
	Zmęczenie	31 (10,8)	20 (6,9)
	Spadek masy ciała	34 (11,8)	12 (4,2)
Zdarzenia niepożądane związane z wątrobą		40 (13,9)	9 (3,1)
Podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginowej	≥3 x G.G.N.	14 (4,9)	2 (0,7)
	≥5 x G.G.N.	3 (1,0)	1 (0,3)
	≥8 x G.G.N.	0	1 (0,3)
Podwyższenie poziomu aminotransferazy alaninowej i/lub asparaginowej ≥3 x G.G.N. i wzrost poziomu bilirubiny ≥2 x G.G.N.		0	0
Podwyższenie poziomu bilirubiny całkowitej	≥1,5 x G.G.N.	1 (0,3)	0
	≥2 x G.G.N.	1 (0,3)	0
Podwyższenie poziomu fosfatasy alkalicznej	≥1,5 x G.G.N.	10 (3,5)	3 (1,0)
	≥2 x G.G.N.	3 (1,0)	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane **		52 (18,1)	36 (12,5)
Poważne zdarzenia niepożądane ***		69 (24,0)	62 (21,5)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu		5 (1,7)	4 (1,4)
Najczęstsze zdarzenia niepożądane prowadzące	Biegunka	20 (6,9)	1 (0,3)
	Nudności	6 (2,1)	0
	Wymioty	4 (1,4)	1 (0,3)
	Ból nadbrzucha	3 (1,0)	1 (0,3)

Punkt końcowy		NIN (N=288)	PLC (N=288)
		Liczba pacjentów (%)	
do trwałej dyskontynuacji leczenia	Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej	2 (0,7)	0
	Progresja śródmiąższowej choroby płuc	3 (1,0)	3 (1,0)

* zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów biorących udział w badaniu
 ** ciężkie zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako zdarzenia skutkujące niepełnosprawnością lub powodujące niezdolność do pracy lub wykonywania codziennych aktywności
 *** poważne zdarzenia niepożądane zostały zdefiniowane jako zdarzenia: skutkujące zgonem, zagrażające życiu, skutkujące koniecznością hospitalizacji lub powodujące jej przedłużenie, skutkujące trwałą lub klinicznie istotną niepełnosprawnością, skutkujące wrodzonymi anomaliami lub wadą wrodzoną lub uważane za poważne z jakiegokolwiek innego powodu
 G.G.N. – górna granica normy

Spośród pacjentów przyjmujących NIN, którzy doświadczyli co najmniej jednego epizodu biegunki w ciągu 52 tygodni trwania badania, u około połowy z nich (51,8%) zdarzenie to wystąpiło ≤ 30 dni od momentu rozpoczęcia przyjmowania leku w większość z nich (70,2%) doświadczyło 1 lub 2 epizodów biegunki w ciągu 52 tygodni.

Zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem zostały odnotowane u 11,1% pacjentów w grupie NIN oraz u 8,3% pacjentów w grupie PLC. Najczęstszymi z nich były: krwawienie z nosa (2,8% w grupie NIN oraz 3,8% w grupie PLC) oraz stłuczenia (2,4% w grupie NIN oraz 1,0% w grupie PLC). Poważne krwawienia wystąpiły u 1,4% pacjentów w grupie NIN oraz u 0,7% pacjentów w grupie PLC.

Nadciśnienie tętnicze było raportowane u 4,9% pacjentów w grupie NIN oraz u 1,7% pacjentów w grupie PLC.

Inne zdarzenia sercowo-naczyniowe występowały z podobnie niską częstością w obydwu porównywanych grupach.

Wyjściowo, 23 pacjentów z grupy NIN oraz 29 pacjentów z grupy PLC miało nadciśnienie płucne. Spośród tych pacjentów, 2 osoby (po jednej w każdej z grup) doświadczyły zdarzenia związanego z nadciśnieniem płucnym podczas trwania badania (wskazujące na jego pogorszenie się). Wśród pacjentów z nadciśnieniem płucnym przyjmujących NIN nie odnotowano niewydolności serca lub krwotoku płucnego. Poważne zdarzenia niepożądane występowały u większego odsetka pacjentów z nadciśnieniem płucnym (34,8% w grupie NIN oraz 34,5% w grupie PLC), niż u pacjentów bez nadciśnienia płucnego (23,0% w grupie NIN oraz 20,1% w grupie PLC). W grupie NIN odsetki pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi związanymi z układem pokarmowym były podobne pomiędzy grupą pacjentów z oraz bez nadciśnienia płucnego.

Zgony

Podczas całego okresu trwania badania zmarło 10 pacjentów w grupie NIN (3,5%) oraz 9 pacjentów w grupie PLC (3,1%) (HR=1,16 [95%CI: 0,47; 2,84], p=NS).

Przyczynami zgonu były:

- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia:
 - ✓ grupa NIN: gruczolakorak płuca (1 os.), mikroangiopatia zakrzepowa – twardzinowy przełom nerkowy (1 os.), międzybłoniak złośliwy (1 os.), arytmia (1 os.), zapalenie płuc (1 os.), ostre uszkodzenie płuc (1 os.),
 - ✓ grupa PLC: zatrzymanie akcji serca (1 os.), ostry zawał mięśnia sercowego (1 os.), śródmiąższowa choroba płuc (1 os.), zapalenie płuc (1 os.), duszność (1 os.),
- zdarzenia niepożądane, które wystąpiły po zaprzestaniu leczenia:
 - ✓ grupa NIN: niewydolność oddechowa (1 os.), ból w klatce piersiowej (1 os.: przyczyna zgonu nieokreślona), rak nie drobnokomórkowy płuca (1 os.), zapaść krążeniowa (1 os.),
 - ✓ grupa PLC: zatrzymanie akcji serca (1 os.), szok septyczny (1 os.), nagła śmierć (1 os.: śmierć z innych przyczyn sercowo-naczyniowych), złośliwy nowotwór płuca (1 os.).

Dostosowywanie dawki oraz dyskontynuacja leczenia

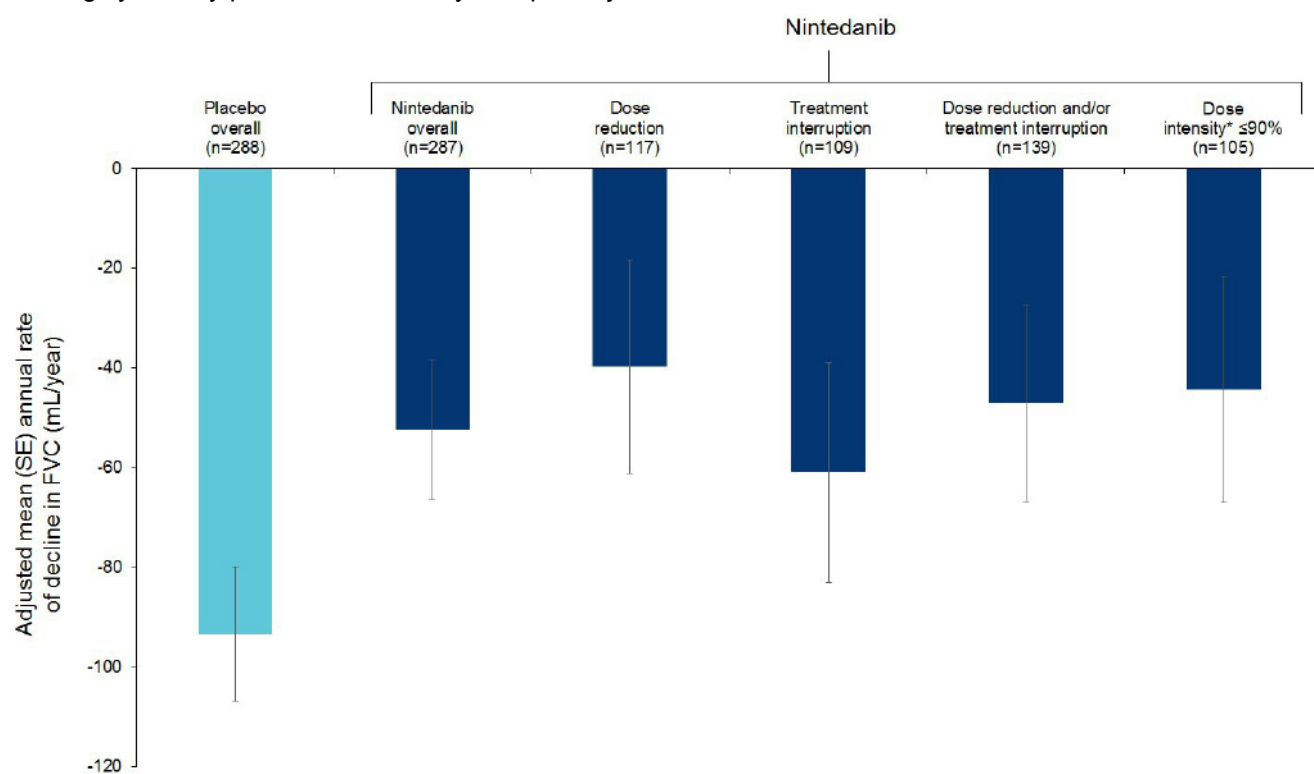
W okresie obserwacji trwającym powyżej 52 tygodni, 19,4% pacjentów w grupie NIN oraz 10,8% w grupie PLC trwale dyskontynuowało przyjmowanie leczenia w trakcie trwania badania.

W okresie obserwacji trwającym powyżej 52 tygodni, 48,3% pacjentów w grupie NIN oraz 12,2% w grupie PLC miało ≥ 1 redukcji dawki i/lub przerwy w leczeniu. Najczęstszą przyczyną redukcji dawki / przerwy w leczeniu była biegunka.

Średni compliance wyniósł 95,5% w grupie NIN oraz 96,4% w grupie PLC. Mediana ekspozycji na lek zastosowany w badaniu, powyżej 52 tygodni obserwacji, wyniosła 12,2 miesiąca w obydwu grupach.

U pacjentów leczonych NIN, roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej, powyżej 52 tygodni obserwacji był podobny niezależnie od dostosowywania dawki koniecznego w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



*Dose intensity was defined as the amount of drug administered divided by the amount of drug that would have been received if the 150 mg bid dose had been administered over the 52-week treatment period, or until permanent treatment discontinuation.

Rycina 2. Roczny wskaźnik zmian w natężonej pojemności życiowej powyżej 52 tygodnia obserwacji z uwzględnieniem dostosowywania dawkowania leku u pacjentów leczonych NIN

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie opinii przekazanej z wnioskiem MZ

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii dr hab. n. med. Bogdan Batko stwierdził, że oceniany wniosek jest uzasadniony medycznie. Wskazał, że: „Nintedanib należy do grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej, które wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwfibrotyczne. W 2014 roku lek został zatwierdzony w terapii idiopatycznego włóknienia płuc. Wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego, kontrolowanego placebo badania klinicznego SENSICIS stały się podstawą do złożenia wniosku o rejestrację leku przez EMA i FDA w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc w przebiegu twardziny układowej. We wrześniu 2019 r. FDA a następnie w lutym 2020 r. Europejska Agencja Leków pozytywnie zaopiniowała dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ofev (nintedanib) w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD). W badaniu uczestniczyło 576 pacjentów z twardziną układową i zajęciem płuc. Blisko połowę chorych przyjmowała jednocześnie mykofenolan mofetilu. W 52 tygodniu badania w grupie otrzymującej nintedanib stwierdzono znamienne mniejsze zmniejszenie objętości płuc w porównaniu z grupą placebo. Różnica w pomiarze FVC w odniesieniu do wartości wyjściowej wyniosła odpowiednio: -52,4 ml oraz -93,3 ml, ($p=0,04$). Wyniki badania potwierdziły skuteczność nintedanibu w redukcji progresji zmian śródmiąższowych w płucach zarówno w postaci ograniczonej jak i uogólnionej twardziny układowej oraz efektywność leku także u pacjentów stosujących jednocześnie mykofenolan mofetylu. Należy podkreślić, że częstość występowania i profil działań niepożądanych był podobny w badaniach u chorych na idiopatyczne włóknienie płuc i twardzinę układową”.

W zleceniu MZ wskazano również, że wniosek poparła prof. Dr hab. Lucyna Mastalerz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Ofev, w przypadku wskazania: choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową, należą:

- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, nudności, bóle brzucha i wymioty,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych w postaci: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 22.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Reumatologiczne (www.ptr.net.pl), Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (www.ptderm.pl), Polskie Towarzystwo Chorób Płuc (www.ptchp.pl),
- ogólnoeuropejskie: European League Against Rheumatism (www.eular.org), European Dermatology Forum (www.edf.one), European Respiratory Society (www.ersnet.org),
- inne: TripDataBase (www.tripdatabase.com), wyszukiwarka Google (www.google.pl).

Zidentyfikowano 3 dokumenty odnoszące się do postępowania z włóknieniem płuc w przebiegu twardziny układowej: europejskie European Dermatology Forum z 2019 roku (EDF), polskie Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku (PTD) oraz europejskie European League Against Rheumatism z 2016 roku (EULAR).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EDF 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki oraz leczenia chorób sklerotycznych skóry, m.in. twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Wskazano, że u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej powinno rozważyć się wczesne rozpoczęcie leczenia, kiedy choroba jest aktywna, a zmiany nie są nieodwracalne. Komponentem terapii powinno być również odpowiednie leczenie choroby refluksowej ponieważ może to zapobiec progresji śródmiąższowej choroby płuc.</p> <p>Najlepsze dostępne dane dotyczą cyklofosfamidu, zastosowanie którego wiązało się z niewielkimi, istotnymi statystycznie korzyściami w podwójnie zaślepionym, randomizowanym badaniu klinicznym. Dane z tego badania wskazują na ponowny postęp włóknienia płuc – niektóre grupy zalecają przedłużenie immunosupresji po 6 lub 12 pulsach cyklofosfamidu poprzez zastosowanie azatiopryny lub mykofenolanu mofetylu.</p> <p>W wytycznych wskazano również, że dwa randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną oraz liczne badania bez grupy kontrolnej wskazują, że przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych poprawia funkcję płuc oraz włóknienie skóry w porównaniu do standardowego leczenia immunosupresyjnego.</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy wymieniają potencjalne konflikty interesów).</i></p>
	<p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>
PTD 2017 (Polska)	<p>Wytyczne dotyczące twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc w przebiegu twardziny układowej zwłaszcza we wczesnym, agresywnym okresie choroby, w przypadku progresji zmian w płucach oraz w zaawansowanej postaci choroby. W terapii pierwszego wyboru rekomenduje się stosowanie cyklofosfamidu w pulsach i.v. (600 mg/m²) w czasie 6–12 miesięcy. Alternatywą jest stosowanie mykofenolanu mofetylu w dawce 2–3 g/dobę p.o. Wyniki randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo wskazują, że wielomiesięczna terapia cyklofosfamidem pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc powodowała poprawę jakości życia, zmniejszenie duszności i poprawę funkcji płuc ocenianą badaniami czynnościowymi w zakresie natężonej pojemności życiowej i całkowitej pojemności płuc, a także poprawę w zakresie zmian w tomografii komputerowej o dużej rozdzielczości. Wyniki ostatnio opublikowanego badania Scleroderma Lung Study-II potwierdziły korzystny efekt leczenia śródmiąższowej choroby płuc przy zastosowaniu cyklofosfamidu przez 1 rok oraz mykofenolanu mofetylu przez 2 lata. Ze względu na lepszą tolerancję i mniejszą toksyczność mykofenolanu mofetylu w dawce 3 g/ dobę preferuje się go jako leczenie pierwszego wyboru. Wskazaniem do wdrożenia cyklofosfamidu w terapii doustnej lub dożylniej przez 6–12 miesięcy są przypadki śródmiąższowej choroby płuc o ciężkim, postępującym przebiegu, niereagujące na leczenie mykofenolanem mofetylu. U tych chorych można rozważyć także stosowanie rytuksymabu w monoterapii lub skojarzeniu z cyklofosfamidem albo autologiczny przeszczep komórek macierzystych. Nie ma badań klinicznych, które określałyby konieczny czas stosowania</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>terapii immunosupresyjnej u pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc . Eksperti rekomendują stosowanie takiej terapii przez 4–5 lat po uzyskaniu stabilnych wyników badań czynnościowych płuc.</p> <p><i>Metodyka: nie wskazano.</i></p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy deklarują brak konfliktu interesów).</i></p>
	<p>Siła rekomendacji / dowód: nie wskazano.</p>
<p>EULAR 2016 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia twardziny układowej.</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do leczenia włóknienia płuc w przebiegu twardziny układowej.</p> <p>Wskazano, że cyklofosfamid powinien być rozważony w leczeniu śródmiąższowej choroby płuc związanej z twardziną układową, w szczególności u pacjentów z postępującą śródmiąższową chorobą płuc (siła rekomendacji: A).</p> <p>Wskazano, że przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych powinien być rozważony jako leczenie dla wybranej grupy pacjentów z szybko postępującą twardziną układową z ryzykiem niewydolności narządowej. W związku z wysokim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz ryzyka wczesnego zgonu, związanych z podjęciem takiego leczenia, kluczowym elementem jest ostrożna selekcja chorych oraz doświadczenie zespołu medycznego (siła rekomendacji: A).</p> <p><i>Metodyka: przegląd systematyczny literatury i panel ekspertów</i></p> <p><i>Źródło finansowania: EULAR (CLI066)</i></p>
	<p>Siła rekomendacji A: rekomendacja oparta na dowodach kategorii 1 (tzn.: 1A – dowody pochodzące z metaanalizy badań RCT; 1B – dowody pochodzące z co najmniej jednego badania RCT)</p>
<p>EDF – European Dermatology Forum; EULAR – European League Against Rheumatism; PTD – Polskie Towarzystwo Dermatologiczne</p>	

Lek Ofev (nintedanib) został zarejestrowany do stosowania w śródmiąższowej chorobie płuc u osób z twardziną układową w Europie w lutym 2020 roku, a odnalezione wytyczne pochodzą z lat 2016-2019 – nie odnoszą się one do stosowania nintedanibu w tej populacji chorych.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie możliwe do zastosowania w ocenianym wskazaniu wymieniają: cyklofosfamid (z ewentualnym dalszym leczeniem azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu), mykofenolan mofetylu, przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, rytuksymab oraz rytuksymab z cyklofosfamidem.

Cyklofosfamid i mykofenolan mofetylu były już u pacjentki stosowane, więc nie stanowią komparatora dla wnioskowanej technologii, rytuksymab w monoterapii lub w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest możliwy do rozważenia w przypadku niepowodzenia terapii cyklofosfamidem u osób niereagujących na leczenie mykofenolanem mofetylu w przypadku śródmiąższowej choroby płuc o ciężkim, postępującym przebiegu – u pacjentki leczenie przebiegało w inny sposób, tzn. w pierwszej kolejności zastosowano cyklofosfamid (ponadto rytuksymab nie posiada rejestracji z ocenianym wskazaniem).

Konsultant Wojewódzki w dziedzinie reumatologii dr hab. n. med. Bogdan Batko wskazał m.in., że: „Biorąc pod uwagę, że choroba śródmiąższowa płuc stanowi główną przyczynę zgonów chorych na twardzinę układową niezwykle istotne jest jak najszybsze włączenie leczenia o udowodnionej skuteczności w zahamowaniu lub spowolnieniu postępu zmian śródmiąższowych w tkance płucnej. Pacjentka, dla której wnioskowana jest terapia nintedanibem, w ramach ratunkowego dostępu, pomimo standardowego leczenia ma aktywną postać choroby śródmiąższowej płuc o typie UIP w przebiegu twardziny układowej uogólnionej. U pacjentki stwierdza się obecność przeciwciał anti- Scl-70, które wiążą się z większym ryzykiem progresji ILD-SSc. W dotychczasowej terapii zastosowano, rekomendowane do indukcji remisji ILD-SSc, leki immunosupresyjne: cyklofosfamid (łączna dawka 9 g) oraz mykofenolan mofetylu 3 g/dobę, nie uzyskując poprawy klinicznej. W badaniach kontrolnych HRCT płuc utrzymują się cechy aktywnej choroby śródmiąższowej. Terapię prowadzono w skojarzeniu z glikokortykosteroidami. Ponadto u chorej z uwagi na niepowodzenie konwencjonalnej terapii podjęto próbę leczenia tocilizumabem w ramach programu klinicznego. W mojej opinii wykorzystano u pacjentki wszystkie dostępne opcje terapeutyczne o potwierdzonej skuteczności w leczeniu ILD związanej z SSc, w związku z tym uznaję wniosek o zastosowanie nintedanibu za w pełni zasadny”. W zleceniu MZ wskazano również, że wniosek poparła prof. dr hab. Lucyna Mastalerz, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie chorób płuc.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne, aktualny stan refundacyjny w Polsce, opinię eksperta oraz przebieg leczenia pacjentki można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym po wykorzystaniu aktualnie refundowanych technologii lekowych alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Ofev, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.87 Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ICD-10 J84.1).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Biorąc pod uwagę, iż poniższe zlecenie dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej założono, że u danego świadczeniobiorcy zostały już wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie lekowe finansowane ze środków publicznych.

Zważywszy na powyższy zapis oraz wytyczne kliniczne (rozdz. 5 niniejszego raportu) można stwierdzić, iż brak jest alternatywnych opcji leczenia, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 9. Ceny i koszty produktu leczniczego Ofev

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3-miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ (netto) /: ██████████ (brutto) ^A
według obwieszczenia MZ z dn. 24.08.2020 r.	9 752,40 ^B	29 257,20 (brutto) ^B

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie Obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Zidentyfikowano lek o nazwie handlowej Vargatef, którego substancją czynną jest nintedanib (ten sam podmiot odpowiedzialny, jak dla leku Ofev). Lek Vargatef jest zarejestrowany do stosowania u pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuca oraz refundowany ze środków publicznych w ramach programu B.6. Leczenie nie drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34). Cena leku Vargatef znajdująca się na Obwieszczeniu MZ z dnia 24.08.2020 r. jest taka sama jak leku Ofev.

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie ze zidentyfikowanymi informacjami (źródła: wytyczne PTD z 2017 roku oraz <https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333.twardzina-ukladowa> – data dostępu: 28.09.2020 r.), w Polsce na twardzinę układową choruje około 10 000 osób. Choroba śródmiąższowa płuc występuje u około 80% chorych na twardzinę układową, a terapię immunosupresyjną należy włączyć u 25–30% chorych ze śródmiąższową chorobą płuc. Daje to około 2000-2400 osób z twardziną układową, u których wymagane jest rozpoczęcie terapii w związku z chorobą śródmiąższową płuc. Nie odnaleziono natomiast informacji na temat odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii w sekwencji zastosowanej u pacjenta z wniosku, w związku z tym nie można oszacować populacji, a co za tym idzie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Distler 2019	Distler O. et al., Nintedanib for Systemic Sclerosis– Associated Interstitial Lung Disease, N Engl J Med 2019;380:2518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1903076
Seibold 2020	Seibold J.R. et al., Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial, Ann Rheum Dis 2020;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217331

Rekomendacje kliniczne

EDF	Nast. A (Chairman of EDF Guideline Committee) et al., European Dermatology Forum S1-Guideline on the Diagnosis and Treatment of Sclerosing Diseases of the Skin, Developed by the Guideline Subcommittee „Scleroderma-Morphea” of the European Dermatology Forum, Expiry date: 10/2019
EULAR	Kowal-Bielecka O. et al., Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis, Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909
PTD	Krasowska D. et al., Systemic sclerosis – diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. Part 2: treatment. Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2017, 104, 583–596. DOI: https://doi.org/10.5114/dr.2017.71831 .

Pozostałe publikacje

ChPL Ofev	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ofev (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 28.07.2020 r.)
AOTMiT BIP 107/2015	Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) we wskazaniu: Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc (ang. Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF) u dorosłych pacjentów, Analiza weryfikacyjna, nr: AOTMiT-OT-4351-35/2015, Data ukończenia: 6 listopada 2015 r.
AOTMiT BIP 104/2017	Wniosek o objęcie refundacją leku Ofev (nintedanib) w ramach programu lekowego: „Leczenie idiopatycznego włóknienia płuc z zastosowaniem nintedanibu (ICD-10 J 84.1)”, Analiza weryfikacyjna, nr: OT.4351.31.2017, Data ukończenia: 27.10.2017 r.
SRP 146/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/SRP/U_34_356_151116_stanowisko_146_Ofev_100_mg_w_ref.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
SRP 147/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/SRP/U_34_357_151116_stanowisko_147_Ofev_150_mg_w_ref.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
RPA 91/2015	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/107/REK/RP_91_2015_Ofev.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
SRP 122/2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/SRP/U_43_475_stanowisko_122_OF_EV_100mg_art_35.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
SRP 213/2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/SRP/U_43_476_stanowisko_123_OF_EV_150mg_art_35.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
RPA 69/2017	http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/104/REK/RP_69_2017_Ofev_JTM.pdf (data dostępu: 01.10.2020 r.)
Kowal-Bielecka 2005	Kowal-Bielecka O. et al., Reumatologia 2005; 43, 6: 310–312
Jasik 2007	Jasik A. et al., Badanie spirometryczne w praktyce lekarza rodzinnego, Postępy Nauk Medycznych 4/2007, s. 125-129
Kłak 2012	Kłak A., Metody kwestionariuszowe badania jakości życia, Probl Hig Epidemiol 2012, 93(4): 632-638
	https://podyplomie.pl/medycyna/27065,rozpoznawanie-srodmiazszowych-chorob-pluc (data dostępu: 28.09.2020 r.)
	https://www.mp.pl/pacjent/reumatologia/choroby/161333,twardzina-ukladowa (data dostępu: 28.09.2020 r.)
	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279755/ (data dostępu: 07.10.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 21.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#9	Search: (("nintedan b" [Supplementary Concept]) OR (nintedanib)) AND (("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (sclerosis OR scleroderma)) Filters: English, Polish	45
#8	Search: (("nintedan b" [Supplementary Concept]) OR (nintedanib)) AND (("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (sclerosis OR scleroderma)) Filters: Polish	0
#7	Search: (("nintedan b" [Supplementary Concept]) OR (nintedanib)) AND (("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (sclerosis OR scleroderma))	50
#6	Search: ("Scleroderma, Systemic"[Mesh]) OR (sclerosis OR scleroderma)	176 973
#5	Search: sclerosis OR scleroderma	176 973
#4	Search: "Scleroderma, Systemic"[Mesh] Sort by: Most Recent	20 656
#3	Search: ("nintedanib" [Supplementary Concept]) OR (nintedanib)	960
#2	Search: nintedanib	960
#1	Search: "nintedanib" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	523